

51

Int. Cl.:

C 07 d, 99/20

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 4/01

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2 301 633

Aktenzeichen: P 23 01 633.3-44

Anmeldetag: 13. Januar 1973

Offenlegungstag: 8. November 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

25. April 1972

33

Land:

V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen:

247466

54

Bezeichnung:

Wasserunlösliche biocide Antibiotikasalze

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder:

Sutures Inc., Coventry, Conn. (V.St.A.)

Vertreter gem. §16 PatG:

Beyer, W., Dipl.-Ing.; Jochem, B., Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Pat.-Anwälte.
6000 Frankfurt

72

Als Erfinder benannt:

Kurtz, Leonard D., Woodmere, N.Y. (V.St.A.)

Prüfungsantrag gemäß § 23 b PatG ist gestellt

DT 2 301 633

2301633

Patentanwälte
Dipl.-Ing. W. Beyer
Dipl.-Wirtsch.-Ing. B. Jochem

6 Frankfurt am Main

Freiherr-vom-Stein-Str. 18

Anm.:

SUTURES INC.
Coventry, Connecticut USA

Wasserunlösliche biocide Anti-
biotikasalze.

Die Erfindung betrifft im wesentlichen wasserunlösliche biocide Salze mit lang anhaltender Wirksamkeit gegen gram-negative und gram-positive Bakterien, ein Verfahren zur Herstellung dieser Salze und deren Verwendungsmöglichkeiten.

Es wurde bereits in verschiedener Weise versucht, biocide Stoffe für allgemeine und spezielle Anwendungen herzustellen. In den USA-Patentschriften 861 231, 1 741 893 und 2 751 910 ist z.B. das Einbringen von keimtötenden Mitteln in chirurgische Fäden beschrieben. In der USA-Patentschrift 1 942 061 ist die Einbringung eines keimtötenden Mittels in Verbandmaterial beschrieben. Weitere Patentschriften beschreiben das Einbringen von Biociden in Textilien allgemein bzw. in spezifische Gegenstände wie Zahnbürsten, Windeln, Decken, Kleidungsstücke, Papier, Leder und dgl. Für verschiedene Anwendungszwecke werden die Biocide von der Unterlage festgehalten, um ein schnelles Auslaugen zu verhindern, jedoch darf das Biocid nicht so festgehalten werden, daß seine biocide Wirksamkeit verloren geht.

S 3343/11.1.1973

309845/1136

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, geeignete Salze und Verfahren zur Herstellung von Materialien mit langdauernden biociden Eigenschaften gegen gram-negative und gram-positive Bakterien zu schaffen, und als Lösung dieser Aufgabe wurden die im wesentlichen wasserunlöslichen biociden Salze der sauren Antibiotika Polymyxin oder Gentamicin gefunden.

Die erfindungsgemäßen, im wesentlichen wasserunlöslichen Materialien liegen vorzugsweise in fein verteilter oder Pulverform vor und besitzen nur langsam nachlassende bzw. langanhaltende biocide Eigenschaften, welche örtliche Infektionen verhindern.

Die erfindungsgemäßen Stoffe können in Trägermaterialien eingebracht werden und in dieser Form zur Anwendung gelangen. Sie werden durch Umsetzung der sauren Antibiotika Cephalosporin oder Penicillin mit einem der basischen Antibiotika Polymyxin oder Gentamicin in Form eines im wesentlichen wasserunlöslichen Salzes erhalten. Das biocide Salz kann in der ausgefällten Form verwendet oder weiter zerteilt werden und/oder in Form eines Pulvers mit gleichmäßiger Teilchengröße zur Anwendung gelangen. Da das erfindungsgemäße Salz ein Kation eines bestimmten basischen Antibiotikums und ein Anion eines bestimmten sauren Antibiotikums enthält, erhält man eine lange beständige Quelle für ein basisches Antibiotikum, das gegen gram-positive Bakterien wirksam ist, und für ein saures Antibiotikum, das gegen gram-negative Bakterien wirkt. Es liegt ein beständiges Reservoir an einem festen, wasserunlöslichen Mittel vor, das ein breites Spektrum der antibiotischen Wirksamkeit hat. Im allgemeinen beträgt die Wasserunlöslichkeit der erfindungsgemäßen wasserunlöslichen biociden Salze bei 25°C nicht mehr als etwa 4,0mg/ml und liegt vorzugsweise unter 0,1mg/ml.

Vorstehend wurde erwähnt, daß erfindungsgemäß zur Herstellung der besonders unlöslichen biociden Salze gemäß der Erfindung geeignete saure Antibiotika Cephalosporin und Penicillin sind. Der in dieser Beschreibung verwendete Ausdruck "Penicillin" umfasst saure Antibiotika, die strukturell 6-substituierte Penicillinsäuren darstellen, wie die Penicilline G, N, O und V, Nafcillin, Methicillin, Oxacillin und dgl. Von den Penicillinen werden synthetische Penicilline, wie Oxacillin, deren Wirksamkeit gegen Penicillinase-bildende Stämme von Staphylococcus-Bakterien bekannt ist, bevorzugt.

Beispiele für erfindungsgemäß geeignete Cephalosporine sind Cephalolexin, Cephaloglycin, Cephaloridin und Cephalothin.

Die biociden Salze gemäß der Erfindung werden geodgneterweise hergestellt, indem man wässrige Lösungen des Kations des basischen Antibiotikums und des Anions des sauren Antibiotikums zusammengibt, wobei sich das im wesentlichen wasserunlösliche Salz bildet und ausfällt. Sowohl das Kation des basischen Antibiotikums als auch das Anion des sauren Antibiotikums können leicht in wässrigen Lösungen der gewählten Antibiotika oder von deren wasserlöslichen Anlagerungssalzen erhalten werden. Mineralsalze der sauren Antibiotika sind besonders gute Quellen für die Kationen, während die Alkalimetalle (z.B. Na- und K-salze der sauren Antibiotika) bevorzugte Quellen für die Anionen sind. In den meisten Fällen verläuft die Umsetzung bei Raumtemperatur jedoch können schwach erhöhte Temperaturen, wenn gewünscht, angewendet werden, um die Umsetzung zu beschleunigen. Das ausgefallene Salz wird dann von dem wässrigen Medium durch Anwendung von geeigneten Abtrennungsmitteln, wie einem einfachen Filter, einer Zentrifuge oder dgl. abgetrennt und das abgetrennte Produkt danach vorzugsweise mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Obwohl das erfindungsgemäß ausgefüllte keimtötende Salz in feinverteilter Form vorliegt, kann es durch Anwendung beliebiger Mahl- oder Zerkleinerungstechniken und -vorrichtungen auf jede gewünschte Teilchengrösse zerkleinert werden. Die ausgewählte besondere Teilchengröße kann daher in Abhängigkeit von dem vorgesehenen Verwendungszweck und der Art der Anwendung innerhalb eines weiten Bereichs schwanken.

Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

1,9 ml einer wässrigen Lösung mit einem Gehalt von 10 Gew.% Gentamicinsulfat wurden zu 5 ml einer wässrigen Lösung gegeben, die 10 Gew.% Natriumoxacillin enthielt. Die Gentamicinlösung wurde tropfenweise zugegeben, bis bei weiterer Zugabe von Gentamicin keine weitere Ausfällung mehr festzustellen war. Die Ausbildung des Niederschlages erfolgte sofort. Die Umsetzung ist beendet, wenn ausreichend Gentamicin für eine Umsetzung mit dem gesamten Oxacillin zugegeben worden ist. Der Niederschlag aus Gentamicin-oxacillinat wurde durch Zentrifugieren gewonnen und unter Vakuum über Drurit getrocknet. Der trockene Niederschlag wurde zu einem feinen Pulver vermahlen.

Beispiel 2

5 ml einer wässrigen Lösung mit einem Gehalt von 4 Gew.% Polymyxin-B-sulfat wurden zu 6 ml einer wässrigen Lösung gegeben, die 4 Gew.% Natriumoxacillin enthielt. Das Polymyxin-B-sulfat wurde tropfenweise zugegeben, bis bei weiterer Zugabe der Lösung kein Niederschlag mehr ausfiel. Der Niederschlag aus Polymyxin-B-oxacillinat bildete sich meist sofort. Die Umsetzung ist beendet, wenn ausreichend Polymyxin-B-sulfat für eine Umsetzung dem gesamten Natriumoxacillins zugegeben worden ist. Das ausgefallene Salz wurde durch Zentri-

309845/1136

fugieren gewonnen und unter Vakuum über Drurit getrocknet. Der trockene Niederschlag wurde zu einem feinen Pulver vermahlen.

Beispiel 3

Das Verfahren von Beispiel 1 wurde mit der Ausnahme wiederholt, daß anstelle von Natriumoxacillin Natriumcephalothin verwendet wurde. Es wurde ein Niederschlag aus Gentamicin-cephalothinat erhalten, der zu einem feinen Pulver vermahlen wurde.

Beispiel 4

Das Verfahren von Beispiel 2 wurde mit der Ausnahme wiederholt, daß anstelle von Natriumoxacillin Natriumcephalothin verwendet wurde. Es wurde ein Niederschlag aus Polymyxin-B-cephalothinat erhalten, der zu einem feinen Pulver vermahlen wurde.

Die erfindungsgemäßen neuen biociden Salze können vielfältige Verwendung finden. Sie können auf oder in den Körper von quellbaren Unterlagen, wie Wundverbänden, Verbandmull, Prothesen, Bandagen, oder Textilmaterial, wie Windeln und dgl. eingebracht werden. Während die Biocide gemäß der Erfindung im wesentlichen in Wasser unlöslich sind, sind sie ^{z.B. in} organischen Lösungsmitteln löslich und können im allgemeinen in guter Konzentration in wässrigen organischen Lösungsmittellösungen gelöst werden. Beispielsweise sind die biociden Salze gemäß der Erfindung in Dimethylsulfoxyd, Methyl- und Äthylalkohol, Äther, Äthylacetat, Benzol, Chloroform, Aceton und anderen üblichen organischen Lösungsmitteln löslich. Die biociden Salze können daher auf die Unterlagen aufgebracht werden, indem man das Salz auflöst und die Lösung als Lösungsmittel zum Aufquellen der Unterlage verwendet, wobei Lösungsmittel und das erfindungsgemäße Salz in die Unterlagen

303845/1136

eindringen. Das Lösungsmittel kann dann durch Extrahieren oder Abdampfen usw. entfernt werden, wobei das Salz im Unterlagenkörper zurückbleibt.

Wahlweise können die biociden Salze gemäß der Erfindung auf die Unterlage gebracht werden, indem das Salz als Niederschlag während der Umsetzung in den Unterlagenkörper eindringt. Das kann erreicht werden, wenn man die Unterlage nacheinander mit getrennten Lösungen behandelt, die das Kation des sauren Antibiotikums und das Anion des basischen Antibiotikums enthalten. Wenn es sich um wässrige Lösungen handelt, wird der Niederschlag während der Umsetzung gebildet. Wenn es nicht-wässrige Lösungen sind, bildet sich der Niederschlag während der Umsetzung, wenn die Unterlage in einem wässrigen System mit der nicht-wässrigen Lösung in Berührung kommt.

Bei allen vorstehend beschriebenen Verfahren zum Einbringen des Salzes enthalten die Lösungen ein Quellmittel, durch das das Eindringen in die Unterlage verbessert wird. Das Quellmittel kann das Wasser der wässrigen Lösung oder das Lösungsmittel der nicht-wässrigen Lösung sein, oder es kann ein zusätzlicher Bestandteil in jeder dieser Lösungen sein.

Die Biocide gemäß der Erfindung können auch als Pulver zur medizinischen Behandlung von Wunden, Operationsschnitten, Infektionen, Flächen von möglichen Infektionen und dgl. dienen, wobei die Pulver direkt auf das Körpergewebe der zu behandelnden Flächen gegeben wird. Die pulverförmigen biociden Salze können durch einfaches Aufsprühen des Pulvers auf das Körpergewebe oder durch Anwendung in Aerosolform zur Anwendung gelangen. Es können auch alle sonstigen bekannten Anwendungsmöglichkeiten angewandt werden.

2301633

- 8 -

Menge des aufgenommenen biociden Salzes zu bestimmen.

Bei Wiederholung dieses Verfahrens wird weiteres Salz aufgenommen.

Patentansprüche

S 3343/11.1.1973

309845/1136

Patentansprüche

1. Im wesentlichen wasserunlösliches biocides Salz der sauren Antibiotika Cephalosporin oder Penicillin mit einem der basischen Antibiotika Polymyxin oder Gentamicin mit lang dauernder Wirksamkeit gegen gram-negative und gram-positive Bakterien.
2. Biocides Salz gemäß Anspruch 1 in Pulverform.
3. Biocides Salz nach Ansprüchen 1 oder 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß es als Cephalosporin Cephalothin enthält.
4. Biocides Salz nach Ansprüchen 1 oder 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß es als Penicillin Oxacillin enthält.
5. Biocides Salz nach Ansprüchen 1 bis 4, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß es als Polymyxin Polymyxin B enthält.
6. Gentamicinoxacillinat.
7. Polymyxin-B-oxacillinat.
8. Gentamicincephalothinat.
9. Polymyxin-B-cephanothinat.

2301633

- 10 -

10. Verfahren zur Herstellung der biociden Salze der Ansprüche 1 bis 9, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß man eine erste wässrige Lösung der sauren Antibiotika Cephalosporin oder Penicillin mit einer zweiten wässrigen Lösung der basischen Antibiotika Polymyxin oder Gentamicin zusammengibt, den sofort sich bildenden, im wesentlichen wasserunlöslichen feinzerteilten Salzniederschlag aus der wässrigen Reaktionsmischung abtrennt und den abgetrennten Niederschlag trocknet
11. Verfahren nach Anspruch 10, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß man als Polymyxin Polymyxin-B und als Cephalosporin Cephalothin verwendet.
12. Verwendung der Produkte nach den Ansprüchen 1 bis 9 zur medizinischen Behandlung von Körpergewebe.
13. Formkörper bestehend aus einer Unterlage, die mit dem wasserunlöslichen biociden Salz der Ansprüche 1 bis 9 imprägniert ist.

S 3343/11.19.1973

309845/1136